



Яцкевич Н.В.¹, Гурбанова Э.², Гуревич Г.Л.¹, Ованнесян А.³, Данькова А.В.¹, Тышко М.А.¹, Скрыгина Е.М.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

² Клиника по лечению болезней легких, Тартуский университет, Тарту, Эстония

³ Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания

Предварительные данные об эффективности и безопасности 9-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Яцкевич Н.В.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, редактирование – Гурбанова Э., Скрыгина Е.М.; концепция и дизайн исследования – Гуревич Г.Л.; концепция и дизайн исследования, обработка материала – Ованнесян А.; сбор материала – Данькова А.В., Тышко М.А.

Подана: 18.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: yahoravanatallia@mail.ru

Резюме

Введение. В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ разработаны и применяются модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ) пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ).

Цель. Провести предварительную оценку эффективности и безопасности мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ.

Материалы и методы. Проведена предварительная оценка эффективности и безопасности мКРЛ длительностью 39 недель, содержащих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин и циклосерин или деламамид, в когорте пациентов (n=250) с РУ-ТБ.

Результаты. Из 250 пациентов, включенных в исследование с декабря 2019 г. по сентябрь 2020 г., 3 пациента были исключены из исследования, продолжили лечение по стандартной схеме, 91,1% (225/247) – имели бактериологически благоприятный исход, 3,6% – умерли, у 2,4% – зарегистрирована неудача в лечении, у 3,2% – потеря для последующего наблюдения.

Из общего числа зарегистрированных 70 серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и нежелательных явлений особого интереса (НЯИ) 53 разрешилось, в 8 случаях достигнуто улучшение состояния, 9 пациентов умерло. В 2 случаях смертельный исход был связан с прогрессированием ишемической болезни сердца и сердечной недостаточностью и, возможно, с лечением. В 7 случаях смертельный исход не был связан с лечением: в 3 случаях пациенты умерли от онкологического заболевания, в 1 – от тяжелой открытой черепно-мозговой травмы, в 1 – от ВИЧ-ассоциированного



энцефалита, в 1 – от пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, в 1 – от легочного кровотечения. Лекарственные средства были полностью отменены в 12% случаев СНЯ и 4% случаев НЯИ.

Заключение. Эффективность МКРЛ у пациентов с РУ-ТБ высокая (91,1%). Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения. СНЯ/НЯИ возникают в процессе лечения МКРЛ, однако они возникают редко (у 13,2% и 7,6% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения. Надлежащий мониторинг и ведение СНЯ/НЯИ является важным компонентом надлежащей клинической практики.

Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез, эффективность, безопасность лечения

Yatskevich N.¹, Gurbanova E.², Hurevich H.¹, Hovhannesian A.³, Dankova N.¹, Tyshko M.¹, Skrahina A.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Lung Clinic of Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

³ WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Preliminary Data on the Efficacy and Safety of 9-month Treatment Regimes in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yatskevich N. participated in developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article; Gurbanova E., Skrahina A. participated in developing the study concept and design, analyzing data, and writing and editing the article; Hurevich H. participated in developing the study concept and design; Hovhannesian A. participated in developing the study concept and design, processing information; Dankova N., Tyshko M. participated in collecting information.

Submitted: 18.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: yahoravanatallia@mail.ru

Abstract

Introduction. Modified short treatment regimens (mSTR) for patients with rifampicin resistant tuberculosis (RR-TB) were developed and is used in the Republic of Belarus following WHO recommendations.

Purpose. To conduct a preliminary assessment of the efficacy and safety of mSTR for patients with RR-TB.

Materials and methods. A preliminary assessment of the efficacy and safety of 39-week mSTR containing bedaquiline, levofloxacin, linezolid, clofazimine, and cycloserine or delamanid was performed in a cohort of patients (n=250) with RR-TB.

Results. Of 250 patients who were enrolled from December 2019 to September 2020, 3 patients were excluded from the study, continued treatment according to the standard regimen, 91.1% (225/247) had bacteriologically favourable outcome, 3.6% died, 2.4% failed and 3.2% were lost to follow-up.

Out of total 70 serious adverse event (SAE) and adverse event of special interest (AEI) registered, 53 were resolved, 8 resolving and 9 deaths. 2 deaths were due to progressive coronary disease and heart failure with possible relation to treatment. 7 deaths were not related to treatment: in 3 cases – due to cancer, in 1 – due to severe open traumatic brain injury, in 1 – due to HIV-associated encephalitis, in 1 – due to COVID-19 associated pneumonia, in 1 – due to pulmonary hemorrhage. Medicines have been permanently canceled in 12% of SAE and 4% of AEI.

Conclusion. The efficacy of mSTR for patients with RR-TB is high (91.1%). Further study is necessary to compare sustained treatment success. SAE/AEI occur in the course of mSTR, however they occur rarely (in 13.2% and 7.6% patients accordantly) and rarely lead to treatment discontinuation. Proper monitoring and management of AEs is an essential component of good clinical practice.

Keywords: multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, treatment efficacy, safety

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что заболеваемость туберкулезом в Республике Беларусь за последние десять лет снизилась на 68% (с 50,6 до 16,0 на 100 тысяч человек), а смертность – на 85% (с 7,8 до 1,2 на 100 тысяч человек), Республика Беларусь входит в число 30 стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) и 18 стран высокого приоритета Европейского региона по уровню лекарственной устойчивости в связи с высоким удельным весом МЛУ/РУ-ТБ. Среди впервые выявленных пациентов уровень МЛУ/РУ-ТБ в 2021 году составил 37,6%, среди ранее леченных – 63%. Лечение пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, по сравнению с лекарственно-чувствительным туберкулезом, длительное, составляет не менее 18 месяцев, эффективность низкая. В когорте 2018 года показатель успешного лечения МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь составил 73%, что выше по сравнению со средним показателем по региону (56% – в когорте 2018 года) [1, 2].

Низкая эффективность лечения МЛУ/РУ-ТБ связана с длительностью стандартных режимов лечения, их токсичностью и, как следствие, развитием нежелательных явлений и низкой приверженностью [3].

После нескольких десятилетий отсутствия новых противотуберкулезных лекарственных средств три новых лекарственных средства – бедаквилин, деламаид и претоманид – были одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам и, в случае бедаквилина, Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США при ускоренных процедурах регистрации для лечения МЛУ/РУ-ТБ [4–7]. ВОЗ также разработала временные правила использования этих лекарственных средств в рамках применения новых режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [8–12].

ВОЗ рекомендует странам следить за профилем безопасности новых лекарственных средств и режимов лечения. ВОЗ разработала пакет активного мониторинга и управления безопасностью противотуберкулезных лекарственных средств (aDSM),



предлагая национальным программам осуществлять активную и систематическую клиническую и лабораторную оценку состояния пациентов, получающих лечение новыми противотуберкулезными лекарственными средствами и новыми режимами лечения МЛУ/РУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, для выявления, лечения и репортирования о подозреваемой или подтвержденной токсичности лекарственных средств [3].

С 2018 года в Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11, 12] разработаны и применяются короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в рамках операционного исследования с использованием лекарственных средств из группы А (бедаквилин (Bdq), левофлоксацин (Lfx), линезолид (Lzd)), группы В (клофазимин (Cfz), циклосерин (Cs)) и группы С (деламанид (Dlm)) [11, 12]. Длительность лечения составляет 9 месяцев.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку эффективности и безопасности модифицированных коротких режимов лечения (мКРЛ), включающих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, циклосерин или деламанид, у пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование эффективности и безопасности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь, получавших мКРЛ. В исследование включены все пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, которые начали лечение в Республике Беларусь с декабря 2019 года по сентябрь 2020 года и соответствовали критериям включения.

Протокол исследования утвержден независимым этическим комитетом.

Критерии включения в исследование:

- 1) информированное согласие на включение в данное исследование и участие в последующем наблюдении;
- 2) бактериологически подтвержденный туберкулез, для которого получены первичные лабораторные данные об устойчивости как минимум к рифампицину.

Критерии исключения:

- 1) неспособность принимать лекарственные средства внутрь;
- 2) прием каких-либо лекарственных средств, для которых противопоказан одновременный прием лекарственных средств, используемых в мКРЛ в рамках исследования;
- 3) наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к каким-либо лекарственным средствам, включенным в мКРЛ;
- 4) наличие подтвержденной устойчивости к фторхинолону и другим лекарственным средствам мКРЛ с точными и воспроизводимыми результатами теста лекарственной чувствительности (Bdq, Lzd, Cfz, Dlm);
- 5) лечение туберкулеза лекарственными средствами, входящими в мКРЛ в течение как минимум одного месяца;
- 6) туберкулезный менингит, милиарный туберкулез, туберкулезный остеомиелит;
- 7) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia), ≥ 500 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;

- 8) уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
- 9) клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела;
- 10) очень тяжелое клиническое состояние (индекс Карновского <40 или 4 балла по шкале ECOG).

В исследование включено 250 пациентов (197 мужчин, 53 женщины в возрасте от 17 до 89 лет) с МЛУ/ПУ-ТБ, которые соответствовали критериям включения и начали лечение с применением мКРЛ в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии и в противотуберкулезных учреждениях Республики Беларусь с декабря 2019 по сентябрь 2020 года.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

У всех пациентов проведен анализ результатов микроскопии мокроты с окраской по Цилю – Нильсену, культурального исследования мокроты, исследования мокроты с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960, исследования мокроты методом Xpert MTB/Rif и/или методом амплификации и гибридизации с линейными зондами (LPA), клинико-лабораторного и рентгенологического исследования органов грудной клетки, эффективности и безопасности лечения. У 15 пациентов проведено бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторакоскопии и/или торакотомии, у 5 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование плевральной жидкости, у 1 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование мочи.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of patients included into the study

Показатели	Количество	Удельный вес, %
Количество пациентов	250	100,0
Количество мужчин	197	78,8
Количество женщин	53	21,2
Возраст		
<18	2	0,8
18–29	16	6,4
30–39	59	23,6
40–49	64	25,6
50–59	66	26,4
≥60	43	17,2
Не работают	119	47,6
Учащиеся	2	0,8
Пенсионеры	27	10,8
Туберкулез впервые выявлен	171	68,4
Рецидив туберкулеза	79	31,6
Лица без определенного места жительства	6	2,4
Лица, освободившиеся из учреждений пенитенциарной системы	49	19,6



Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Оценивались предварительные результаты лечения по окончании химиотерапии. Устойчивый успех лечения будет оцениваться через 1 год наблюдения после окончания лечения.

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности и безопасности осуществляли с помощью разработанных Европейским региональным бюро ВОЗ форм с использованием пакета Microsoft Excel, базы EpiInfo, статистическую обработку – с применением пакетов Statistica, EpiInfo.

Оценка зависимости сроков конверсии мокроты от длительности лечения выполнена по Каплану – Майеру.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов, включенных в исследование (n=250), выявлена лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), подтверждена лекарственная чувствительность к фторхинолонам. Режим лечения, включающий 273 дозы Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs согласно весу пациента в течение 39–43 недель, был назначен 246 (98,4%) пациентам, 4 (1,6%) пациента получали режим лечения: Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Dlm (273 дозы согласно весу пациента в течение 39–43 недель).

Односторонний процесс был выявлен у 134, двусторонний процесс – у 116, односторонние полости – у 60, двусторонние полости – у 30 пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, экссудативный плеврит туберкулезной этиологии был выявлен у 10, туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1, мочеполовой туберкулез – у 1, туберкулез кишечника – у 1 пациента, туберкулез глотки – у 1.

Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, у пациентов, включенных в исследование, дефицит массы тела был выявлен у 41 (16,4%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 31 (12,4%), вирусный гепатит С – 22 (8,8%), ВИЧ-инфекция – 14 (5,6%) пациентов. ВИЧ-инфекция

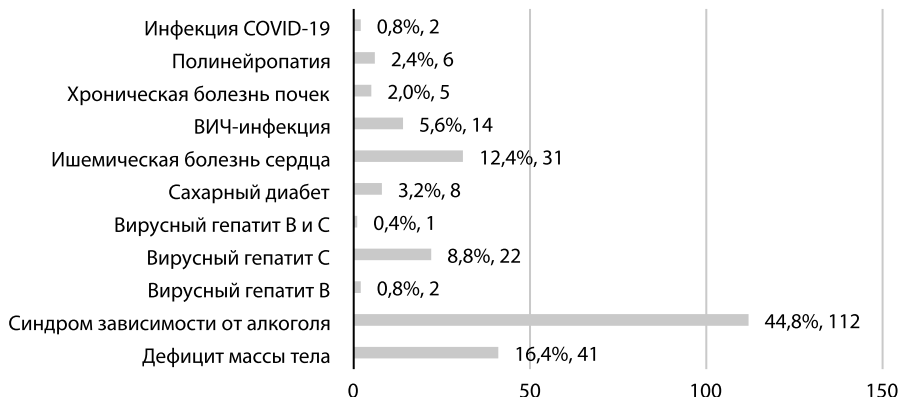


Рис. 1. Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, %, абсолютное число
Fig. 1. Concomitant diseases in patients included into the study, %, total number

выявлена у 4 женщин, 10 мужчин, уровень CD4-клеток составил в среднем $\pm$ стандартное отклонение – $405,6 \pm 283,0$ клеток/мл. Минимальный уровень CD4-клеток был 69 клеток/мл, максимальный – 1135 клеток/мл.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов, включенных в исследование, был синдром зависимости от алкоголя – у 112 пациентов (44,8%). Согласно отчету ВОЗ, в Республике Беларусь общий объем употребления алкоголя составляет 11,2 литра на человека в год. Это почти в два раза больше среднемирового показателя – 6,4 литра на человека в год. Такая высокая распространенность употребления алкоголя является одной из основных проблем борьбы с туберкулезом в стране [13].

При проведении бактериологического исследования мокроты установлено, что прекращение бактериовыделения на первом месяце лечения было выявлено у 63,1% (144/228), на втором – у 23,7% (54/228), на третьем – у 11,0% (25/228), на четвертом – у 2,2% (5/228) пациентов (рис. 2). У 8 пациентов МБТ была выделена только из ткани легкого, у 4 – только из плевральной жидкости, у 1 – из плевральной жидкости и ткани легкого, у 1 – только из мочи, у 3 – из мокроты и ткани легкого. У пяти пациентов до начала лечения культура микобактерий не получена, получен положительный результат молекулярно-генетических исследований (Xpert MTB/Rif и LPA). Один пациент умер до конверсии мокроты из-за сопутствующей онкопатологии, 2 – потеряны для последующего наблюдения до конверсии мокроты.

Результаты лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включенных в исследование, представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3, у 90,0% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ был достигнут исход лечения «излечен» и «лечение завершено», 8 (3,2%) – прервали лечение на 4–8-м месяце терапии. У 5 пациентов зарегистрирован исход «неудача в лечении» на 5–9-м месяце лечения (рис. 4). Основной причиной исхода «неудача в лечении» являлись развитие серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и временная приостановка приема лекарств, вследствие чего пациентам не удавалось принять 273 дозы в течение 43 недель. Данные пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения.

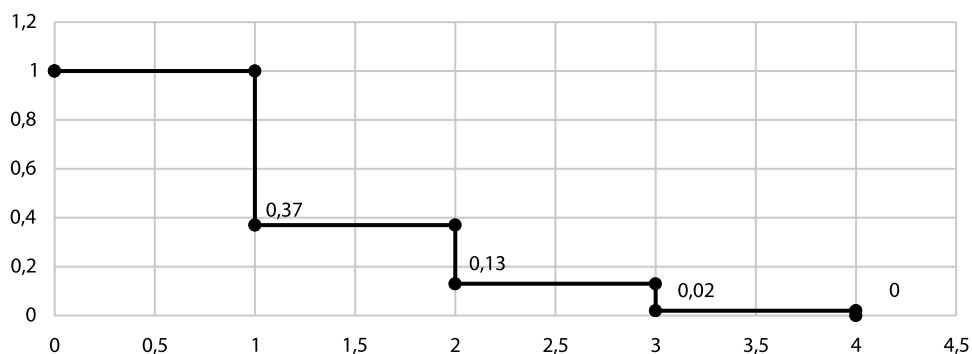


Рис. 2. Пропорция положительных микробиологических исследований на МБТ во времени по Каплану – Майеру у пациентов когорты, n=228

Fig. 2. The portion of positive results of microbiological tests for M. tuberculosis estimated as per Kaplan – Meier in the patients from the cohort, n=228

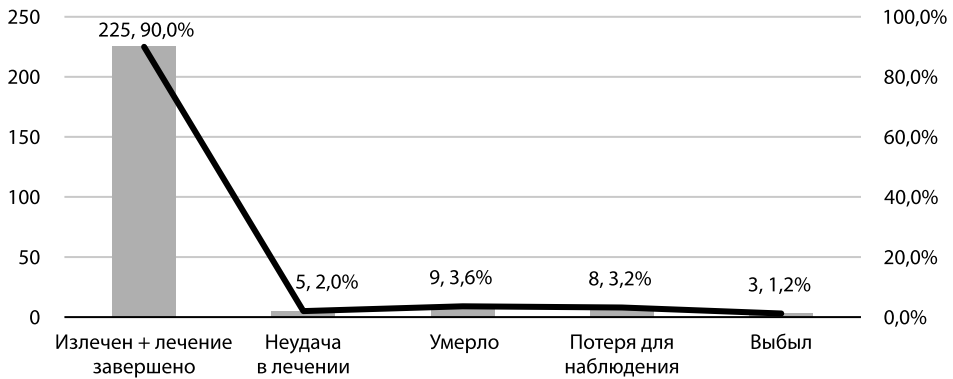


Рис. 3. Результаты лечения пациентов, включенных в исследование, n=250
Fig. 3. The results of treatment of patients included into the study, n=250



Рис. 4. Причины исхода «неудача в лечении» у пациентов, включенных в исследование, n=5
Fig. 4. Reasons for the "treatment failure" outcome in patients included into the study, n=5

У одного пациента была выявлена реверсия мокроты на пятом месяце лечения, пациент был переведен на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности МБТ.

Девять пациентов умерло на 3–8-м месяце лечения (рис. 5). В большинстве случаев смертельный исход не был связан с приемом противотуберкулезных лекарственных средств. Три пациента умерло от прогрессирования онкопатологии. У двух пациентов нельзя исключить влияния лекарств на смертельный исход.



Рис. 5. Причины смертельного исхода у пациентов, включенных в исследование, n=9
Fig. 5. Causes of death in patients included into the study, n=9

Три пациента выбыли из исследования, переведены на стандартный режим лечения в связи с тем, что пропустили более 28 доз и не представлялось возможным получить 273 дозы лекарств в течение 39–43 недель.

Таким образом, эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием мКРЛ высокая, составила 90,0% без учета выбывших пациентов, 91,1% – с учетом выбывших пациентов.

У пациентов, включенных в исследование, проведена оценка частоты СНЯ и нежелательных явлений особого интереса (НЯИ) 3-й степени и выше по шкале оценки тяжести CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events) v.4.03 во время лечения.

Общее количество серьезных нежелательных явлений, выявленных у пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 2.

При развитии серьезных нежелательных явлений в 32 случаях было необходимо прерывание приема лекарственных средств, в одном случае доза линезолида была снижена, в 5 случаях лекарственные средства были отменены (табл. 3).

Из общего числа (43) зарегистрированных серьезных нежелательных явлений 30 (69,8%) завершились выздоровлением, в 4 (9,3%) случаях достигнуто улучшение состояния, 9 (20,9%) пациентов умерло (табл. 4).

В большинстве случаев (7 из 9) смертельный исход не был связан с приемом противотуберкулезных лекарственных средств. Три пациента умерло от прогрессирования онкологической патологии, один – от тяжелой открытой черепно-мозговой травмы, один – от легочного кровотечения, один – от ВИЧ-ассоциированного энцефалита, один – от пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19. Из 9 (3,6%)



Таблица 2

Общее количество серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование
Table 2

The total number of serious adverse events in patients included into the study

Серьезное нежелательное явление	Количество	Удельный вес, %
Увеличение уровня аспаратаминотрансферазы	12	27,9
Диарея	7	16,3
Удлинение интервала QT, скорректированного по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia – QTcF)	2	4,7
Острое поражение почек	3	7,0
Прогрессирование онкологического заболевания	3	7,0
Инфекция COVID-19	3	7,0
Миелосупрессия	2	4,7
Прогрессирование ИБС	2	4,7
Псевдомембранозный колит	2	4,7
Гепатит	1	2,3
Пневмония	1	2,3
Экссудативная эритема	1	2,3
Острая сердечная недостаточность	1	2,3
Легочное кровотечение	1	2,3
Черепно-мозговая травма	1	2,3
ВИЧ-ассоциированный энцефалит	1	2,3
Всего	43	100,0

Таблица 3

Действия, предпринятые для лечения серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=43)

Table 3

Actions taken to treat serious adverse events in patients included into the study (n=43)

Действия	Количество	Удельный вес, %
Дозы лекарств не изменились	1	2,3
Снижение дозы лекарств	1	2,3
Прерывание приема лекарств	32	74,4
Прием лекарств отменен	5	11,6
Не применимо	4	9,3
Всего	43	100,0

Таблица 4

Исходы серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=43)

Table 4

Outcomes of serious adverse events in patients included into the study (n=43)

Исход	Количество	Удельный вес, %
Выздоровление	30	69,8
Улучшение	4	9,3
Умерло	9	20,9
Всего	43	100,0

смертельных исходов 2 были вызваны прогрессирующей ишемической болезнью сердца и острой сердечной недостаточностью, возможно, связаны с лечением.

Общее количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени тяжести у 250 пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 5.

При развитии нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени в 10 случаях было необходимо прерывание приема лекарственных средств, в 14 случаях доза лекарств была снижена, в 1 случае лекарственные средства были отменены (табл. 6).

Из общего числа (27) зарегистрированных нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени 23 (85,2%) завершились выздоровлением, в 4 случаях достигнуто улучшение состояния (табл. 7).

Окончательная отмена лекарственных средств была необходима в 12% случаев серьезных нежелательных явлений и в 4% случаев нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени.

Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 8, на рис. 6.

Таблица 5

Общее количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени тяжести у пациентов, включенных в исследование

Table 5

The total number of grade 3 and 4 adverse events of special interest in patients included into the study

Нежелательное явление особого интереса 3-й и 4-й степени тяжести	Количество	Удельный вес, %
Нейропатия	1	3,7
Миелосупрессия	19	70,4
Удлинение интервала QT, скорректированного по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia – QTcF)	3	11,1
Гепатит	1	3,7
Острое поражение почек	3	11,1
Всего	27	100,0

Таблица 6

Действия, предпринятые для лечения нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени у пациентов, включенных в исследование (n=27)

Table 6

Actions taken to treat grade 3 and 4 adverse events of special interest in patients included into the study (n=27)

Действия	Количество	Удельный вес, %
Дозы лекарств не изменились	2	7,4
Снижение дозы лекарств	14	51,9
Прерывание приема лекарств	10	37,0
Прием лекарств отменен	1	3,7
Всего	27	100,0



Таблица 7
Исходы нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени у пациентов, включенных в исследование (n=27)
Table 7
Outcomes of grade 3 and 4 adverse events of special interest in patients included into the study (n=27)

Исход	Количество	Удельный вес, %
Выздоровление	23	85,2
Улучшение	4	14,8
Всего	27	100,0

Таблица 8
Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Table 8
Number of serious adverse events by month of treatment in patients included into the study

Месяц лечения	Количество СНЯ	Удельный вес, %
Месяц 1	4	9,3
Месяц 2	7	16,3
Месяц 3	3	7,0
Месяц 4	5	11,6
Месяц 5	1	2,3
Месяц 6	5	11,6
Месяц 7	5	11,6
Месяц 8	6	14,0
Месяц 9	7	16,3
Всего	43	100,0

Как видно из табл. 8, рис. 6, серьезные нежелательные явления чаще возникают на 2-м и 9-м месяце лечения. Минимальное количество серьезных нежелательных явлений зарегистрировано на 5-м месяце лечения.

Серьезные нежелательные явления были выявлены у 33 (13,2%) пациентов, включенных в исследование (табл. 9).

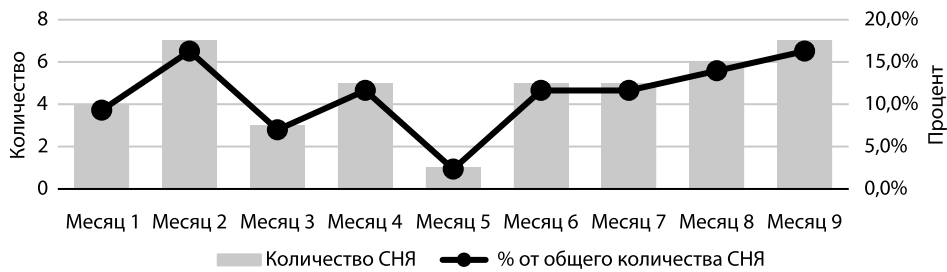


Рис. 6. Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Fig. 6. Number of serious adverse events by months of treatment in patients included into the study

Таблица 9

Частота развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=250)

Table 9

The incidence of serious adverse events in patients included into the study (n=250)

Количество серьезных нежелательных явлений	Количество пациентов	Удельный вес, %
Не было серьезных нежелательных явлений	218	86,8
1 серьезное нежелательное явление	27	10,8
2 серьезных нежелательных явления	3	1,2
3 серьезных нежелательных явления	2	0,8
4 серьезных нежелательных явления	1	0,4
Количество пациентов, у которых выявлены серьезные нежелательные явления	33	13,2

Количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 10, на рис. 7.

Как видно из табл. 10, рис. 7, нежелательные явления особого интереса 3-й и 4-й степени чаще возникают на втором месяце лечения.

Частота развития нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 11.

Как видно из табл. 11, нежелательные явления особого интереса были выявлены у 19 (7,6%) пациентов.

Таким образом, серьезные нежелательные явления и нежелательные явления особого интереса 3-й и 4-й степени возникают при применении мКРЛ, однако они возникают редко (у 13,2% и 7,6% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения. Надлежащий мониторинг и ведение серьезных нежелательных явлений являются важным компонентом надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом.

Таблица 10

Количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование

Table 10

Number of grade 3 and grade 4 adverse events of special interest by month of treatment in patients included into the study

Месяц лечения	Количество НЯИ 3-й и 4-й степени	Удельный вес, %
Месяц 1	2	7,4
Месяц 2	6	22,2
Месяц 3	4	14,8
Месяц 4	2	7,4
Месяц 5	4	14,8
Месяц 6	1	3,7
Месяц 7	2	7,4
Месяц 8	3	11,1
Месяц 9	3	11,1
Всего	27	100,0

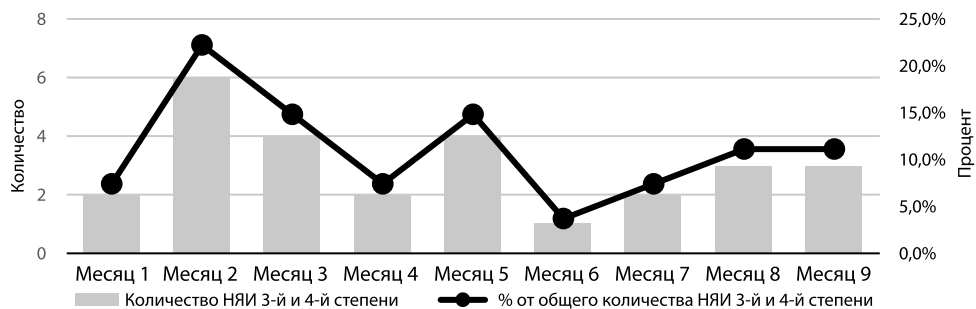


Рис. 7. Количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Fig. 7. Number of grade 3 and 4 adverse events of special interest by month of treatment in patients included into the study

Таблица 11
Частота развития нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени у пациентов, включенных в исследование (n=250)
Table 11
The incidence of grade 3 and 4 adverse events of special interest in patients included into the study (n=250)

Количество нежелательных явлений особого интереса	Количество пациентов	Удельный вес, %
Не было нежелательных явлений особого интереса	231	92,4
1 нежелательное явление особого интереса	13	5,2
2 нежелательных явления особого интереса	4	1,6
3 нежелательных явления особого интереса	2	0,8
Количество пациентов, у которых выявлены нежелательные явления особого интереса	19	7,6

■ **ВЫВОДЫ**

1. Эффективность модифицированных коротких режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом высокая, составила, по предварительным данным, 91,1% (225/247). Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.
2. Серьезные нежелательные явления и нежелательные явления особого интереса 3-й и 4-й степени возникают при применении МКРЛ, однако они возникают редко (у 13,2% и 7,6% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения.
3. Надлежащий мониторинг и ведение серьезных нежелательных явлений – важный компонент надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO 2020 Global TB Report, 20 October 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/20-10-2020-who-2020-global-tb-report-app-now-available-in-english-french-and-russian> (accessed 27 June 2022).
2. World Health Organization (WHO). WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025, 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341980/9789240029439-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
3. Halleux C.M., Falzon D., Merle C. (2018) The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis *Eur Respir J*, vol. 51, no 3, pp. 1–5. doi: 10.1183/13993003.01643-2017
4. US Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package. SIRTURO (bedaquiline) 100 mg Tablets. Company: Janssen Research and Development, LLC. Application No. 204384, 28 December 2012. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000TOC.cfm (accessed 27 June 2022).
5. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Deltyba, 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba> (accessed 27 June 2022).
6. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Sirturo, 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo> (accessed 27 June 2022).
7. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Dovprela (previously Pteromanid FGK), 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-previously-pretomanid-fgk> (accessed 27 June 2022).
8. World Health Organization (WHO). The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance, 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf (accessed 27 June 2022).
9. World Health Organization (WHO). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance, 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTML_TB_2014.23_eng.pdf (accessed 27 June 2022).
10. World Health Organization (WHO). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents, 2016. Available at: Interim policy guidance. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
11. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
12. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332398/9789240006997-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
13. World Health Organization (WHO) (2018) Global status report on alcohol and health 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf> (accessed 27 June 2022).